Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. Siess

EINFLUSS VON PENTAGASTRIN, CARBACHOL UND INDOMETACIN AUF DIE POLYSOMALE PROTEINSYNTHESE DER MAGENSCHLEIMHAUT VON RATTEN IN VITRO

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Udo-Friedrich Legler
aus Sielbeck/Kreis Ostholstein

1978

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Prof. Dr. Siess

EINFLUSS VON PENTAGASTRIN, CARBACHOL UND INDOMETACIN AUF DIE POLYSOMALE PROTEINSYNTHESE DER MAGENSCHLEIMHAUT VON RATTEN IN VITRO

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Udo-Friedrich Legler
aus Sielbeck/Kreis Ostholstein

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. Mallach
1. Berichterstatter: Prof. Dr. K.-Fr. Sewing
2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Betz

meinen Eltern

Herrn Prof. Dr. K.-Fr. Sewing danke ich für die vielseitige Unterstützung und Förderung sowie für die wohlwollende Leitung dieser Arbeit. Ich verdanke ihm viele Ratschläge zur Durchführung der Experimente und zahlreiche anregende und kritische Diskussionen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methoden	3
III. Material	8
IV. Ergebnisse	
1. Pentagastrin	9
2. Carbachol	12
3. Indometacin	15
V. Diskussion	17
Zusammenfassung	24
VI. Literaturverzeichnis	25
Lebenslauf	30

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536519_0023

I. EINLEITUNG

In den letzten Jahren hat das Wissen um die Funktion der gastrointestinalen Hormone enorm zu genommen. Seit der Entdeckung des Sekretins durch Bayliss und Starling 1902 sind eine große Zahl von Wirkungen dieser Hormongruppe beschrieben worden (26). In letzter Zeit konzentrierte sich das Interesse auf den trophischen Effekt der Gastrointestinalhormone (10,11).

So ist seit langem bekannt, daß Patienten mit einem Zollinger - Ellison - Syndrom, einem gastrinproduzierenden Tumor, eine Schleimhauthyperplasie und -trophie haben.(13). Andererseits geht Antrektomie mit Atrophie der Magenschleimhaut einher (12). Die Vermutung liegt nahe, daß diese Effekte durch Beeinflussung der Proteinsynthese der Zellen der Magenschleimhaut durch Gastrin hervorgerufen werden.

Ein Ulkus ist ein Gewebsdefekt einer von Epithel bedeckten Oberfläche. Dieser Defekt kann durch mangelhafte Zellproliferation ver-

ursacht sein, einhergehend mit einer Hemmung der Proteinsynthese der Epithelzellen.

Die Schleimhauthyperplasie bei Überproduktion und die Atrophie bei Abwesenheit von Gastrin sowie der ulzerogene Effekt einiger Pharmaka, z.B. Indometacin, auf die menschliche Magenschleimhaut waren die Gründe, weshalb wir diese Effekte auf die Proteinsynthese der Magenschleimhaut untersuchten.

Nachdem in einer früheren Arbeit die Bedingungen der polysomalen Proteinsynthese der Magenschleimhaut von Ratten in vitro charakterisiert worden waren (16), untersuchten wir den Einfluß von Pentagastrin und Carbachol als potentiell stimulierende und von Indometacin und Äthanol als potentiell hemmende Substanzen.

In den letzten Jahren wurde von mehreren Autoren gezeigt, daß für Insulin spezifische Rezeptoren intrazellulär vorhanden sind (1,5, 6,9). Von daher ist es nicht ausgeschlossen, daß Pentagastrin, Carbachol, Indometacin und Äthanol auf Grund ihrer Größe die Zellmembran passieren und dann direkten Einfluß auf die Proteinsynthese nehmen.

II . METHODEN

1. Proteinsynthese mit isolierten Polysomen (14,15,16)

Alle Arbeiten wurden bei 4 °C durchgeführt. Pro Versuch wurden 10 Ratten durch Genickschlag getötet, der Magen herausgenommen, aufgeschnitten und in eiskalter 0,9 % NaCl-Lösung gewaschen. Die Mukosa wurde mit einem Spatel abgekratzt und im dreifachen Volumen Medium A (Saccharose 250 mmol/l; Tris-HCl pH 7,5 50 mmol/l; KCl 50 mmol/l; $MgCl_2$ 4 mmol/l; Merkaptoäthanol 1 mmol/l; Dextransulfat 100 µg/ml) bei niederer Drehzahl homogenisiert. Das Homogenat wurde 10 min bei 27 000xg zentrifugiert.

1.1 Präparation der pH-5-Enzyme

Der Überstand der 27 000xg Zentrifugation wurde 60 min bei 105 000xg zentrifugiert. Dieser Überstand wurde dekantiert und mit dem doppelten Volumen 0,2 mol/l Acetatpuffers, pH 5,1, versetzt. Nach 30 min im Eisbad wurde abzentrifugiert und der Niederschlag in 3 ml 10 mmol/l Tris-HCl-Puffer, ph 7,5 gelöst. Nicht gelöstes Protein wurde

abzentrifugiert und der klare, leicht gelbliche Überstand als pH-5-Enzym-Fraktion verwendet. Nach der Isolierung wurde die Fraktion lyophilisiert.

1.2 Isolation von Ribosomen und Polysomen
Der Pellet der Ultrazentrifugation wurde in 6 ml Medium A erneut homogenisiert und damit ein diskontinuierlicher Saccharosegradient überschichtet. Der Gradient bestand aus gleichen Teilen, je 3 ml
Saccharose 1 mol/l, Tris-HCl, ph 7,5 20mmol/l KCl 50 mmol/l, $MgCl_2$ 5 mmol/l und
Saccharose 2 mol/l, Tris-HCl, pH 7,5 20 mmol/l KCl 50 mmol/l, $MgCl_2$ 5 mmol/l.
Der Gradient wurde durch vorsichtiges Übereinanderschichten der beiden Komponenten hergestellt. Anschließend wurde 180 min bei 105 000xg zentrifugiert. Der Niederschlag wurde 30 min in 10 mmol/l Tris-HCl-Puffer , pH 7,5 resuspendiert und dann lyophilisiert. Diese Fraktion wurde als Polysomenfraktion verwandt.
Der Überstand der Polysomenisolation wurde erneut 60 min bei 105 000xg zentrifugiert. Der Pellet wurde wie für Polysomen be-

schrieben behandelt und lyophilisiert. Diese Fraktion wurde als Ribosomenfraktion bezeichnet.

1.3. Isolation der gesamten Ribonukleoprotein-Partikel (Desoxycholat-(DOC-) Polysomen)

Der in 6 ml Medium A homogenisierte Pellet (1.2) wurde mit 1 ml 10% DOC-Lösung versetzt und dann 10 min stehen gelassen. Die dabei entstehende fast klare Lösung, wurde dem oben beschriebenen Gradienten überschichtet und 180 min bei 105 000xg zentrifugiert. Der Pellet wurde zweimal mit Medium A gespült und wie für Polysomen beschrieben behandelt und lyophilisiert. Diese Fraktion wurde als DOC-Polysomen bezeichnet.

1.4 Inkubationsbedingungen für die Proteinsynthese

Die Inkubation für die Proteinsynthese wurde in 2 ml Medium B (Saccharose 250 mmol/l, Tris-HCl, pH 7,5 50 mmol/l, KCl 50 mmol/l, $MgCl_2$ 4 mmol/l) mit den folgenden Zusätzen durchgeführt : 25,0 nCi ^{14}C-L-Leucin,

ATP 1,0 mmol/l, GTP 0,1 mmol/l, 0,2 mmol/l an allen Aminosäuren, 5 ug/ml pH-5-Enzyme, 10 ug/ml DOC-Polysomen, Polysomen oder Ribosomen. Alle anderen Zusätze sind extra vermerkt. Die Komponenten wurden im Kühlraum folgendermaßen zueinander pipettiert : 1000 ul Medium B, 400 ul Phosphate in B, 100 ul ^{14}C-L-Leucin in B, 100 ul Aminosäuren in B und 200 ul Polysomen in B. Nach 30 sec Vorinkubation wurde die Reaktion mit 200 ul pH-5-Enzymen in Medium B gestartet und nach einstündiger Inkubation bei 37 ^{o}C im Schüttelbad mit 3 ml eiskalter 10% TCA (14 mmol/l L-Leucin) gestoppt. Die Proben wurden bis zur Aufarbeitung bei -20 ^{o}C eingefroren.

1.5. Aufarbeitung

Zur Zerstörung der Nukleinsäuren wurden die Proben 30 min bei 90 ^{o}C inkubiert und anschließend über Nacht bei 4 ^{o}C gelagert; danach über Filter abgesaugt und siebenmal mit eiskalter 5% TCA gewaschen. Die getrokkneten Filter wurden mit 10 ml Scintillationslösung (3,75 l Toluol, 3,75 l Dioxan,

2,22 l Methanol, 780 g Naphthalin, 50,25 g PPO, 975 mg POPOP) versetzt und im Flüssigkeitsscintillationszähler ausgezählt. Die Zerfälle pro min (dpm) wurden mit Hilfe eines externen Standards bestimmt.

2. Proteinbestimmung

Die Proteinbestimmung wurde nach der Methode von Lowry et al durchgeführt (18).

3. Auswertung

Die Ergebnisse wurden statistisch mit dem t-Test für Gruppen analysiert.

III. MATERIAL

Adenosin-5'-triphosphat Na_2-Salz, Serva

Ammoniumsulfat, Merck

Carbachol-Cl, Merck

Adenosin-3'-5'-phosphat, zyklisch, Serva

Guanosin-5'-triphosphat Na_2-Salz, Serva

Guanosin-3'-5'-phosphat, zyklisch, Serva

Desoxycholat, Merck

Dextransulfat, Pharmacia Fine Chemikals,
Uppsala, Schweden

Indometacin, Merck

^{14}C-L-Leucin, spez. Akt. 324 mCi/mmol,
Radiochem. Center Amersham

Mercaptoäthanol, Fluka AG, Buchs, Schweiz

Pentagastrin, Merck

IV. ERGEBNISSE

1. Pentagastrin

Den Einfluß von Pentagastrin auf die in vitro Proteinsynthese von Polysomen, DOC-Polysomen und Ribosomen zeigt die Abbildung 1. Die ribosomale Proteinsynthese wird durch $3,2 \times 10^{-7}$ mol/l Pentagastrin um ca 25% gesteigert ($P < 0,01$), die polysomale um ca 14% ($P < 0,01$). DOC-Polysomen werden nicht beeinflußt.

Abbildung 2 veranschaulicht die Konzentrationsabhängigkeit der Pentagastrinwirkung auf die Proteinsynthese. Es wurden die gleichen Konzentrationen wie in den Versuchen der Abb.1 verwendet. Bei Ribosomen bewirken 10^{-7} und 10^{-8} mol/l Pentagastrin eine signifikante Steigerung der Aminosäureninkorporation, während bei Polysomen nur 10^{-7} mol/l Pentagastrin signifikant ($P < 0,01$) steigert. Höhere Konzentrationen hemmen signifikant. Dieser Effekt ist bei Polysomen deutlicher als bei Ribosomen.

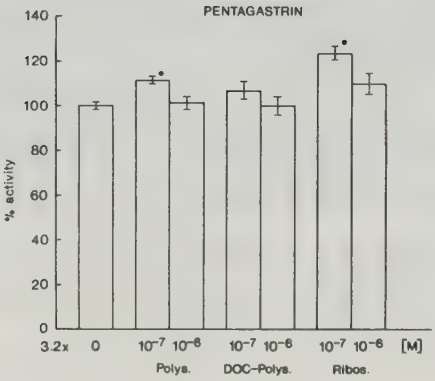

Abb. 1 Proteinsynthese von Polysomen, DOC-Polysomen und Ribosomen in Gegenwart von 10^{-7} mol/l und 10^{-6} mol/l Pentagastrin

N = 10; $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$; + $P < 0{,}01$

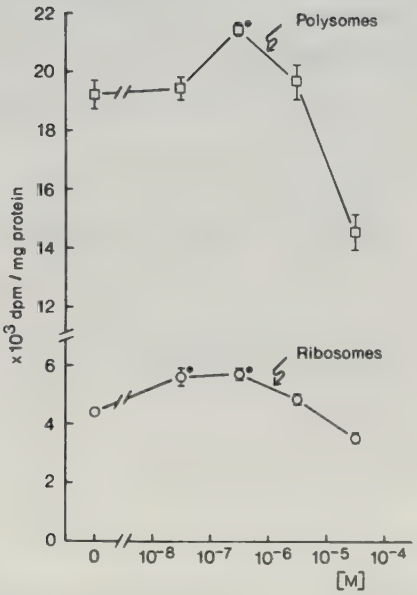

Abb. 2 Proteinsynthese von Ribosomen und Polysomen in Abhängigkeit von der Pentagastrinkonzentration

[illegible]; Werte $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$; + $P < 0,01$

2. Carbachol

Den Einfluß von Carbachol auf die Proteinsynthese von Ribosomen, Polysomen und DOC-Polysomen zeigt Abbildung 3. 10^{-5} mol/l Carbachol stimulieren die Proteinsynthese der Ribosomen und DOC-Polysomen ($P < 0,05$). Bei Ribosomen beträgt die Steigerung 38%, bei DOC-Polysomen 29%.

Auf Abbildung 4 ist der konzentrationsabhängige Einfluß von Carbachol auf die Proteinsynthese von Ribosomen dargestellt. Für 10^{-5} mol/l ($P < 0,05$) und 10^{-6} mol/l ($P < 0,01$) Carbachol ist der Einfluß signifikant.

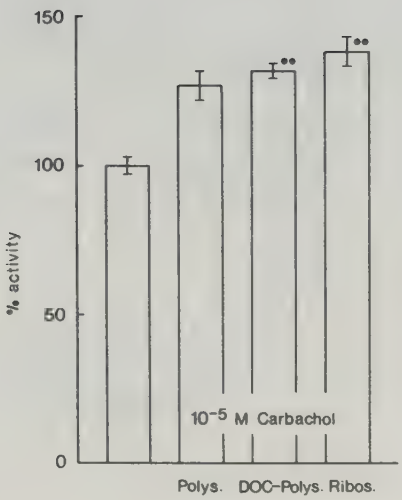

Abb. 3 Proteinsynthese von Polysomen, DOC-Polysomen und Ribosomen in Gegenwart von 10^{-5} mol/l Carbachol
N = 10; Werte $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$; ++ $P < 0,05$

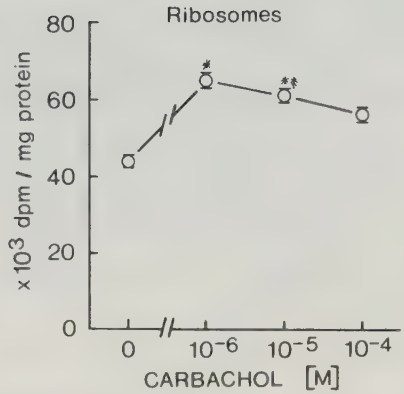

Abb. 4 Die ribosomale Proteinsynthese in Abhängigkeit von der Carbacholkonzentration

n = 10; Werte $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$; + $p < 0,01$;
++ $p < 0,05$

3. Indometacin

Abbildung 5 zeigt die Einflüsse von 1% Äthanol und 10^{-4} mol/l Indometacin auf die Proteinsynthese von Ribosomen, Polysomen und DOC-Polysomen in vitro. Im Vergleich zu den Kontrollen (Ansätze ohne Äthanol) hemmt Indometacin bei allen drei Präparationen die Proteinsynthese : bei Ribosomen um 60%, bei Polysomen um 58% und bei DOC-Polysomen um 44%. Der Indometacineffekt war bei Ribosomen und Polysomen signifikant ($P < 0,05$).

Äthanol stimuliert die Proteinsynthese der Ribosomen auf 231% des Ausgangswertes ($P < 0,01$) und hemmt nicht signifikant die der Polysomen um 42%.

Im Vergleich der äthanolhaltigen Ansätze reagieren die Ribosomen am empfindlichsten auf Indometacin, die Hemmung beträgt 82% ($P < 0,01$). Die Hemmung der Proteinsynthese der DOC-Polysomen beträgt 50% ($P < 0,05$). Die Polysomen werden in ihrer Proteinsynthese nicht signifikant beeinflußt.

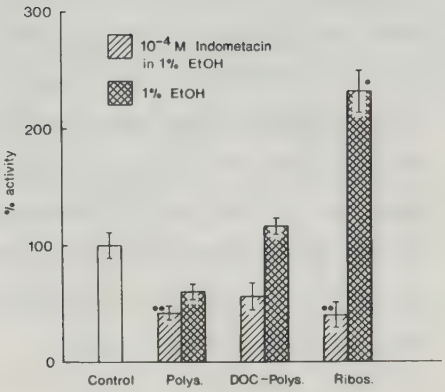

Abb. 5 Einfluß von 1% Äthanol (EtOH) und 10^{-4} mol/l Indomethacin in 1% EtOH gelöst auf die Proteinsynthese von Polysomen, DOC-Polysomen und Ribosomen

N = 10; Werte $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$; + $P < 0,01$

++ $P < 0,05$

Als Kontrollwert dient die unbeeinflußte Proteinsynthese

V. DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen, daß Pentagastrin und Carbachol die Proteinsynthese stimulieren, während Indometacin die Proteinsynthese hemmt. Äthanol zeigt ein uneinheitliches Verhalten. Die ribosomale Proteinsynthese wird stimuliert, während die polysomale gehemmt wird.

Normalerweise ist davon auszugehen, daß Moleküle der Größe des Pentagastrins und Indometacins ihre Wirkung über die Aktivierung von Membranmechanismen entfalten; z.B. durch Aktivierung der membrangebundenen Adenylatzyklase mit cAMP-Bildung. Offenbar sind es aber auch intrazelluläre Rezeptoren, wie z.B. für Insulin (1,5,6,9). Obwohl intrazelluläre Rezeptoren für Pentagastrin bisher nicht nachgewiesen wurden, geht aus den vorliegenden Versuchen hervor, daß Pentagastrin, wie auch Indometacin intrazelluläre Mechanismen direkt aktivieren kann.

Pentagastrin ist ein synthetisches Derivat des Antrumhormons Gastrin. Es enthält das carboxylständige Tetrapeptid des Hormons, das das gesamte biologische Wirkspektrum des nativen Moleküls enthält. Pentagastrin

stimuliert die ribosomale und die polysomale Proteinsynthese. Höhere Konzentrationen von Pentagastrin hemmen aber die Proteinsynthese. Dieses nicht erwartete Ergebnis kann folgende Gründe haben:

1. Die höheren Konzentrationen führen möglicherweise zu einer Eigenhemmung. Die Konzentration von 10^{-7} mol/l Pentagastrin liegt hingegen schon im "physiologischen" Bereich und hat deshalb auch den erwarteten stimulierenden Effekt auf die Proteinsynthese.
2. Die verwendete Pentagastrin-Stammlösung enthält 22 mmol/l NaCl. In einer früheren Arbeit (14) wurde gezeigt, daß die Proteinsynthese des verwendeten in vitro Systems außerordentlich empfindlich gegenüber Natriumionen ist, was sich in einer Hemmung der ^{14}C-L-Leucineinbaurate äußert. Deshalb ist auch denkbar, daß die Hemmung der Proteinsynthese bei hohen Pentagastrinkonzentrationen auf die Anwesenheit der Natriumionen zurückzuführen ist. Erst bei einer geringeren Konzentration an Natriumionen, also bei einer Verdünnung der Stammlösung, kommt dann der stimulierende Effekt des Pentagastrin zur Geltung.

Andererseits deutet der auch in geringsten Konzentrationen noch eindeutig stimulierende Effekt auf eine physiologische Rolle des Gastrins in der Regulation der Proteinsynthese der Magenschleimhaut hin.
Johnson et al (13) konnten zeigen, daß Pentagastrin den Einbau von ^{14}C-L-Leucin in die TCA-fällbare Proteinfraktion der Magenschleimhaut von Ratten im Rohhomogenat steigert. Nach 15 Minuten hatten die mit Pentagastrin behandelten Ratten 98 % mehr ^{14}C-L-Leucin eingebaut als die unbehandelten Kontrolltiere. In der vorliegenden Arbeit wird für die ribosomale Proteinsynthese eine Stimulierung von ca 25 % erreicht, für Polysomen beträgt die Steigerung 14 %.
Johnson setzt pro Ansatz 2 mg/ml Gewebe ein. In einem Homogenat sind undefinierbare Mengen an Enzymen aller Art und unbekannte Mengen proteinsynthetisierender Bestandteile der Zellen. Es wird also auch jeder nicht polysomale Einbau von ^{14}C-L-Leucin mitgemessen. Hingegen werden in dieser Arbeit definierte Mengen an Polysomen und pH-5-Enzymen eingesetzt. Es wird also nur die polysomale Proteinsynthese gemessen. Deshalb ist es

sehr schwer, die Ergebnisse von Johnson und dieser Arbeit miteinander quantitativ zu vergleichen. Die qualitative Aussage ist die gleiche : Gastrin stimuliert die Proteinsynthese der Magenschleimhaut.

Die Überlegungen, die für die Pentagastrinwirkung angestellt wurden, gelten sinngemäß auch für den Carbacholeffekt auf die Proteinsynthese. Carbachol setzt endogenes Gastrin frei und stimuliert die Säuresekretion und Pepsinsekretion in der Magenschleimhaut. Ruoff und Sewing (21) fanden nach cholinerger Stimulation den cAMP-Gehalt der Zellen der Magenschleimhaut von Ratten erhöht. Legler und Sewing (15) zeigten, daß cAMP die Proteinsynthese stimuliert.
Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß 10^{-5} mol/l Carbachol die Proteinsynthese in allen drei Präparationen stimuliert. Ribosomen reagieren dabei am empfindlichsten, die Steigerung beträgt 38 %. Der Effekt ist deutlicher ausgeprägt als bei Pentagastrin. Morisset und Webster (20) fanden für Urecholin eine Zunahme der ^{14}C-Phenylalanin-Inkorporation in TCA-fällbares Protein im

Pankreas unter in vivo Bedingungen. Die Stimulierung liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie bei den obigen Ergebnissen.

Einschränkend zur Diskussion der Ergebnisse von Pentagastrin und Carbachol muß man feststellen, daß die verwendete Methode wahrscheinlich nicht geeignet ist, in vivo Effekte dieser beiden Substanzen zu erforschen.

Indometacin wird therapeutisch bei chronisch-rheumatischen Erkrankungen verwendet. Die wichtigste Nebenwirkung ist eine Magen-Darm-Störung; bei chronischer Einnahme kann es zu Ulzera kommen. In vitro hemmt es deutlich den Aminosäureeinbau der Magenschleimhaut. Dieser Effekt ist bei Ribosomen am stärksten ausgeprägt.
Indometacin wurde in 1% Äthanol zugesetzt. Obgleich Äthanol ein uneinheitliches Verhalten zeigt - es stimuliert die ribosomale und hemmt die polysomale Proteinsynthese - liegen die Indometacinwerte immer deutlich unter dem Kontrollwert und dem dazugehörigen Äthanolwert. Indometacin hemmt die Protein-

synthese in allen drei Präparationen. Die Konzentration des Indometacins in den Versuchen ist der therapeutischen Dosierung, bis zu 100 mg/die, vergleichbar; da Indometacin im Gewebe angereichert wird (29). Deshalb kann man möglicherweise annehmen, daß die ulzerogene Wirkung dieses Medikamentes in engem Zusammenhang mit der Hemmung der Proteinsynthese in der Magenschleimhaut steht.
Eine eindeutige Aussage für Äthanol ist auf Grund der obigen Ergebnisse nicht zu treffen. Im Gegensatz zu den beiden vorher diskutierten Pharmaka scheint für Indometacin die hier verwendete in vitro Methode in ihrer Aussage auf in vivo Verhältnisse übertragbar zu sein.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß Pentagastrin und Carbachol die Proteinsynthese von Ribosomen und Polysomen der Magenschleimhaut von Ratten stimulieren. Weiterhin, daß Indometacin diesen Prozeß inhibiert. Für Äthanol kann man keine Aussage treffen.
Für Gastrin gibt es aus vielen Arbeiten Hinweise auf das hier beschriebene Ergebnis. So

stimuliert Pentagastrin die RNA- und die Proteinsynthese, als auch die Zellproliferation in der Magenschleimhaut unter mannigfachen experimentellen Bedingungen (3,11,12,13,17,19,28).

Für Indometacin wurde ein Einfluß auf die Proteinsynthese der Magenschleimhaut zum erstenmal beschrieben.

Zusammenfassung

Es wird die Beinflussung der Proteinsynthese der Magenschleimhaut von Ratten durch Pentagastrin, Carbachol, Äthanol und Indometacin beschrieben.

1) Pentagastrin stimuliert die Proteinsynthese.

2) Carbachol stimuliert die Proteinsynthese.

3) Für Äthanol läßt sich keine Aussage mit obigen Ergebnissen machen.

4) Indometacin hemmt die Proteinsynthese.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1) Bergeron, J.J.M., Evans, W.H.: Insulin binding to rat liver Golgi fractions. J. Cell Biol. 59, 771-776, (1973)

2) Boardman, P.L., Hart, E.D.: Side-effects of indometacin. Ann. rheumat. Dis. 26, 127-132, (1967)

3) Chandler, A.M., Johnson, L.R.:Pentagastrin stimulated incorporation of ^{14}C-orotic acid into RNA of gastric and duodenal mucosa. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 141, 110-113, (1972)

4) Demling, L.: in "Der kranke Magen", Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien,1970

5) Forgue, M.E., Freychet, P.: Insulin receptors in the heart muscle. Diabetes 24, 15-23, (1975)

6) Goldfine, I.D., Smith, G.J.: Binding of insulin to isolated nuclei. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 73, 1427-31, (1972)

7) Haselkorn, R., Rothmann-Dennes, L.: Protein Synthesis, Ann.Rev. Biochem. 42, 397-486, (1973)

8) Hegglin, H.: Differentialdiagnose innerer

Krankheiten, 12.Auflage, Thieme Stuttgart 1972

9) Horvat, A., Li, E., Katsoyannis, P.G.: Cellular binding sites for insulin in rat liver. Biochem. Biophys. Acta 382, 609-720, (1975)

10) Johnson, L.R.: The trophic action of gastrointestinal hormones. Gastroenterology 70, 278-288, (1976)

11) Johmson, L.R., Guthrie, P.D.: Mucosal DNA synthesis: a short term index of the trophic action of gastrin. Gastroenterology 67, 453-459, (1974)

12) Johnson, L.R., Aures, D., Hakanson, R.: Effect of gastrin on the in vivo incorporation of ^{14}C-leucine into protein of the digestive tract. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 132, 996-998, (1969)

13) Johnson, L.R., Aures, D., Yuen, L.: Pentagastrin induced stimulation of the in vitro incorporation of ^{14}C-leucine into protein of the gastrointestinal tract. Amer. J. Physiol. 217, 251-254, (1969)

14) Legler, U.-F., Sewing, K.-Fr.: Measurement of protein synthesis in the rat gastric

mucosa. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Suppl. 293, 134, (1976)

15) Legler, U.-F., Sewing, K.-Fr.: Effect of cyclic nucleotides on protein synthesis of the rat gastric mucosa in vitro. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Suppl. 294, 46, (1976)

16) Legler, U.-F.: Die polysomale und ribosomale Proteinsynthese der Magenschleimhaut von Ratten und deren Beeinflussung durch zyklische Nulleotide. Diplomarbeit in Physiologischer Chemie und Biochemie, Universität Tübingen, Mai 1976

17) Lichtenberger, L., Miller, L.R., Erwin, D.N. et al.: The effect of pentagastrin on adult rat duodenal cells in culture. Gastroenterology 65, 242-251, (1973)

18) Lowry, O.H., Rosebrough, W., Farr, A.L., Randall, R.J.: Proteinmeasurement with the Folin phenol reagent. J. biol. Chem. 193, 265-275, (1951)

19) Miller, L.R., Jacobsen, E.D., Johnson, L.R.: Effect of pentagastrin on the gastric mucosal cells grown in tissue culture. Gastroenterology 64, 254-267, (1973)

20) Morriset, J.M., Webster, P.D.: In vitro and in vivo effects of pancreocymin, urecholine and cyclic AMP on the rat pancreas Amer. J. Physiol. 220, 202-207, (1971)

21) Ruoff, H.-J., Sewing, K.-Fr.: Rat gastric mucosla cyclic AMP following cholinergic and histamine stimulation. Eur. J. Pharmacol. 28, 338-342, (1974)

22) Schreiber, G.: Die Translation der genetischen Information am Ribosom. Angew. Chem. 83, 645-651, (1971)

23) Sewing, K.-Fr., Ruoff, H.-J.: Cyclic AMP after starvation, feeding and pentagastrin Scand. J. Gastrent. 8, 241-243, (1973)

24) Sewing, K.-Fr., Ruoff, H.-J.: Adenylate cyclase and phosphodiesterase in the rat gastric mucosa after feeding, starvation and pentagastrin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 288, 147-149, (1975)

25) Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie. 2. Auflage, Thieme Stuttgart 1973

26) Sutherland, E.W.: Untersuchungen zur Wirkungsweise von Hormonen. Nobel-Vortrag, Angew. Chem. 84, 1117-1123, (1972)

27) Vicks, W.D.: Protein Synthesis, Advances in Cyclic Nucleotide Research, Vol. 4 des. Greengard, P. and Robinson, G.A., Raven Press New York (1974)

28) Willems, G., Vansteenkiste, Y., Limbosch, J.M.: Stimulating effect of gastrin in cell proliferation kinetics in canine fundic mucosa, Gastroenterology 62, 583-589, (1972)

29) Woodbury, D.M., Fingl, E.: Analgesic-antipyretics, antiinflammatory agents and drugs employed in the therapy of gout. in : Goodman, L.S., Gilman, A. (eds.): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5th ed.,325-353, MacMillan, New York, (1975)

LEBENSLAUF

Am 2.6.1947 wurde ich, Udo-Friedrich Legler, als zweiter Sohn der Eheleute Lotte Legler, geb. Wagner und Friedrich Legler in Sielbeck/Kreis Ostholstein geboren und röm. kath. getauft. 1954 wurde ich in die Volksschule in Sasel/Kreis Plön eingeschult. 1958 wechselte ich auf das Staatl. Internatsgymnasium Schloß Plön in Plön als Stadtschüler über. Dort bestand ich im Oktober 1966 im mathem.-naturwissenschaftlichen Zweig das Abitur. Von Januar 1967 bis Dezember 1968 diente ich als Soldat auf Zeit in der Bundeswehr. Im April 1969 begann ich das Studium der Biochemie und Physiologischen Chemie an der Universität Tübingen, das ich ab WS 71/72 als Doppelstudium mit Humanmedizin weiterführte. 1972 bestand ich das Vordiplom in Biochemie, 1973 das Physikum, 1975 die Diplomhauptprüfung im Studium der Physiologischen Chemie und Biochemie. Von Oktober 75 bis Mai 76 machte ich meine Diplomarbeit am Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen unter Prof. Dr. Sewing mit dem Titel: „Die polysomale und ribosomale Proteinsynthese der Magenschleimhaut von Ratten und deren Beeinflussung durch zyklische Nukleotide". Von Mai 76 an arbeitete ich an meiner Promotion, ebenfalls unter Prof. Dr. Sewing. Im Oktober 77 (13.10.77) bestand ich die ärztliche Prüfung und am 17.10.77 bekam ich die Approbation als Arzt. Seitdem arbeite ich als Assistenzarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter Prof. Dr. Eggstein.

Meine wissenschaftlichen Lehrer waren:

Arnold	E. Müller
W. Bayer	R. Remmer
H. Jakob	K.-Fr. Sewing
G. Kortüm	G. Weitzel
H. Mauser	U. Weser

city schnelldruck, marcusstraße 10, 8700 würzburg